

SEPSİSTE ANTİBİYOTİK DIŞI TEDAVİ

M. Sezai TAŐBAKAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR
sezai72000@yahoo.com

ÖZET

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen sistemik inflamatuvar bir yanıttır. Sepsiste, hipoperfüzyon ciddi sepsis, septik şok ve multiorgan yetmezliğine neden olmaktadır. Sepsisin klinik ve laboratuvar bulguları ilerledikçe, mortalite de belirgin olarak artmaktadır. Hipoperfüzyon saptandığı zaman, uygun tedavi hızla başlanmalıdır. Sepsisin uygun tedavisi ile multiorgan yetmezliği ve mortalite azalmaktadır.

Anahta sözcükler: hipoperfüzyon, sepsis, uygun tedavi

SUMMARY

Nonantibiotic Treatment in Sepsis

Sepsis is a systemic inflammatory response development to infection. Hypoperfusion leads to severe sepsis, septic shock and multiorgan failure in sepsis. A significant increase in mortality is observed with the progression of clinical and laboratory findings of sepsis. Appropriate treatment should be initiated quickly when hypoperfusion is detected. Multiorgan failure and mortality is reduced with proper treatment of sepsis.

Keywords: hypoperfusion, proper treatment, sepsis

Tanımlar

Sepsis ve septik şok: Sepsis; enfeksiyona karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıtı tanımlamaktadır. Hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ölümlerin en önemli nedenidir. Hızlı, uygun ve yoğun bir tedavi yaklaşımı mortaliteyi azaltabilecek en önemli unsurdur.

Sepsis ile ilişkili klinik tabloların tanımları:

İnfeksiyon: Normal konakta mikroorganizma invazyonu sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıttır.

Bakteriyemi: Kanda canlı bakteri bulunmasıdır.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): Farklı klinik uyarılara karşı konakta gelişen yanıtı tanımlar. Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı ile tanımlanır:

- Vücut sıcaklığı > 38°C ya da < 36°C
- Kalp hızı > 90 vuru/dakika
- Solunum hızı > 20/dakika ya da PaCO₂ < 32 mmHg
- Lökosit sayısı > 12.000/mm³ ya da < 4000/

mm³ ya da > % 10 genç nötrofillerin saptanmasıdır.

Sepsis: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile birlikte klinik veya mikrobiyolojik olarak dokümanite enfeksiyonun varlığıdır.

Ağır sepsis: Organ disfonksiyonları, hipoperfüzyon ve hipotansiyon ile birlikte görülen sepsis. Perfüzyon bozuklukları; laktik asidoz, oligüri ya da mental durumdaki bozulmayı içermektedir. Hipotansiyon sistolik kan basıncının < 90mmHg ya da hipotansiyona neden olabilecek bir neden olmadan > 40 mmHg fazla düşmesidir.

Septik şok: Sepsis ilişkili hipotansiyon olarak da tanımlanır. Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonun mevcut olduğu durumdur. İnotropik ya da vazoaaktif ilaç verilen hastalar perfüzyon anormallikleri saptandığında hipotansif olmayabilirler fakat yine de septik şok olarak kabul edilmelidirler.

Multipl organ disfonksiyon sendromu: Herhangi bir destek tedavisi olmadan, organ

fonksiyonlarının homeostazisi koruyamadıkları durumdur. İnfeksiyon ilişkili hipotansiyon, laktat yükselmesi veya oligüri olması örnek olarak verilebilir.

İnfeksiyonlar dışında, pankreatit, multiravma, doku yaralanmaları, hemorajik şok, yanık ve iskemi gibi klinik durumlar ve tümör nekroz faktör (TNF), sitokinler gibi inflamatuvar mediyatorlerin dışarıdan verilmesi SIRS tablosunu ortaya çıkarabilir.

Klinik tablo sepsisten septik şoka ve multiorgan yetmezliği tablosuna doğru ilerledikçe mortalite de belirgin olarak artmaktadır. Klinikte; ateş/hipotermi, açıklanamayan taşikardi ya da taşipne, periferik vazodilatasyon bulguları, açıklanamayan şok, mental durumda bozulma sepsisi akla getirmelidir. Prokalsitoninde, sitokinlerde ya da C reaktif protein (CRP) seviyelerinde belirgin artış sepsisle ilişkili olabilmektedir.

Sepsis sonuçları

Santral Sinir Sistemi: Konfüzyondan komaya kadar değişebilen mental durum değişiklikleri.

Kardiyovasküler Sistem: Hipotansiyon, miyokard disfonksiyonu, kalp yetersizliği.

Solunum Sistemi: Dispne, taşipne, hipoksi, bilateral akciğer infiltrasyonları ile birlikte ARDS.

Hematoloji: Trombositopeni, PT ve aPTT'de uzama, fibrin yıkım ürünlerinde artma, peteşi, purpura, kanamalarla kendini gösteren yaygın damar içi koagülasyon.

Böbrekler: Oligüri, anüri, kreatinin artışı, adrenal disfonksiyonu.

Gastrointestinal Sistem: Bilirübin, ALT, AST ve ALP artışı, barsak iskemisi.

Sepsis prognozu

Klinik tablo sepsisten septik şoka ve multiorgan yetmezliği tablosuna doğru ilerledikçe mortalite de belirgin olarak artmaktadır. Mortalite oranları, sepsisten ağır septik şoka doğru daha da artmaktadır (% 20-46). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 1,665,000 sepsis tanısının konulduğu düşünülmektedir ve mortalite oranlarının % 20-40 arasında değişmektedir⁽⁴⁾. Ağır sepsis ve septik şokta mortalite oranları % 40'ı da aşmaktadır⁽¹⁾. Ancak,

acil bir klinik tablo olan sepsiste hızlı, uygun ve yoğun tedavi ile mortalitesi azaltılabilir.

Sepsiste antibiyotik dışı tedavi yaklaşımları

Sepsiste ilk resüsitasyon hedefleri:

Sepsiste hipoperfüzyon plazma volümünün azalması, vasküler tonüsün azalması ve miyokardiyal depresyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Hipoperfüzyon varlığının saptandığı andan itibaren, perfüzyonun hızla düzeltilmesi çabaları organizmayı organ yetmezliğinden koruyacağı gibi mortaliteyi de azaltacaktır.

Sepsiste tedavinin ilk 6 saat hedefleri;

- Santral venöz basıncın 8-12 mmHg aralığında tutulması
- Ortalama arter basıncının (OAB) ≥ 65 mmHg olması
- İdrar "output"unun ≥ 0.5 ml/kg/saat olması
- Santral venöz (superior vena kava) oksijen saturasyonunun % 70 olması
- Mikst venöz oksijen saturasyonunun % 65 olması
- Laktat seviyeleri yükselmiş hastalarda laktatın normale getirilmesi

Sıvı tedavisi: Sepsiste intravasküler hipovolemi tipiktir. İlk resüsitasyon hedefi olarak bu hastalarda 6 saat içinde 5 litreye kadar sıvı tedavisi verilebilmektedir. Kalp yetmezliği tanısı olmadıktan sonra sepsiste yüksek volümde (30 ml/kg/saat) sıvının hızlı bir şekilde verilme endikasyonu vardır. Ancak sepsis hastalarının bu tedavi sırasında yakın hemodinamik izlemi, nonkardiyojenik akciğer ödemi (ARDS) gelişmemesi açısından önemlidir.

Ciddi sepsis ve septik şokta resüsitasyonda seçilecek başlangıç sıvı kristalloiddir. Yapılan çalışmalarda kolloid sıvı uygulaması ile kristalloid sıvı uygulamaları arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır. Ek olarak kolloidler ile septik şok tedavisi yapılan hastaların daha sıklıkla renal replasman tedavisine ihtiyaç duydukları gösterilmiştir.

Kristalloid sıvı olarak salini albümin ile karşılaştıran SAFE çalışmasında, 6,997 yoğun bakımda izlenen sepsis hastası değerlendirilmiştir. Hastalar % 4 albümin ya da salin tedavisi

olarak randomize edilmiş, gruplar arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır. Ancak, aşırı miktarda kristaloid gereksinimi duyulan hastalarda sıvı resüsitasyonu için albüminin de kullanılabilmesi bildirilmiştir⁽⁵⁾.

Kristaloidler (ringer laktat) ile hidroksietil "starch"ları (HES) 804 ağır sepsis hastasında karşılaştırılmıştır. Randomizasyondan 90 gün sonra yapılan değerlendirmede, HES gurubunda mortalite anlamlı yüksek saptanmış ve ayrıca bu gruptaki hastalar daha sıklıkla renal replasman tedavisi almak zorunda kalmışlardır. Bu nedenlerle sepsiste HES kullanımından kaçınılmalıdır^(6,7,8).

Kristaloidler, glukozlu-glukozsuz, düşük molekül ağırlıklı, elektrolit içeren solüsyonlardır;

- İzotonik (% 0.9 NaCl), Ringer laktat
- Hipotonik (% 5 Dekstroz-sudaki)
- Hipertonik (% 3-7.5 NaCl)

Kolloidler, proteinler, nişasta gibi büyük molekül ağırlıklı solüsyonlardır;

- Albümin, TDP vb. (doğal kolloidler)
- Dekstran
- Jelatin (sentetik kolloidler)
- Hidroksietil "starch"ları (HES)

Sıvı tedavisine yanıtın öngürülmesi:

Hangi hastaların sıvı tedavisine daha iyi yanıt vereceğinin değerlendirmesi için bazı manevralar ile toraksa sıvı geri akımının ve strok volümün invaziv monitörizasyon yöntemleri ile değerlendirilmesi esasına dayanır. İnvazif mekanik ventilyatörde olan hastanın kısa süreliğine mekanik ventilyatörden ayrılması ya da hastanın bacaklarının kaldırılma işlemi ile bu değeren-

dirmeler yapılabilmektedir.

Vazopressör tedavi: Vazopressörler, ağır sepsis ve septik şokta, sıvı tedavisinden sonra ikincil tedavi seçeneği ajanlardır. Yeterli sıvı tedavisine rağmen hala hipotansif olan ya da kardiyojenik akciğer ödemi gelişen hastalarda yararlıdır⁽⁹⁾.

Norepinefrin ilk seçilecek vazopressördür^(2,3). Norepinefrin ile yeterli kan basıncının sağlanamazsa, ek ajan olarak ya da norepinefrin yerine epinefrin kullanılabilir. Ortalama arter basıncını yükseltmek ya da norepinefrin dozunu azaltmak için norepinefrine ilave olarak vazopressin 0.03 ünite/dk eklenebilir. Norepinefrin yerine vazopressör olarak dopamin uygulanması sadece iyi seçilmiş hastalarda (taşiaritmi riski düşük, bradikardik hastalar) önerilir.

Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılmamalıdır. Vazopressör alan hastaların tamamında mümkünse ise arteriyel kateter yerleştirilmelidir.

İnotrop tedavi: Miyokardial disfonksiyon varsa ve yeterli intravasküler volüm ve yeterli ortalama arter basıncı sağlanmasına rağmen hipoperfüzyon belirtileri devam ediyorsa, vazopressör tedaviye, inotrop olarak dobutamin infüzyonu eklenebilir⁽³⁾. Dobutamin düşük dozlarda sistemik arterleri dilate ettiği için hipotansiyona yol açabilir. Ancak 20 mikrogram/kg/dk'ya kadar olan yüksek dozlarda, kardiyak debiyi arttırarak kan basıncının yükselmesine yardımcı olur.

Dopamin ve Noradrenalin karşılaştırılması

- Dopamin
 - Strok volüm ve kalp hızını arttırır
 - Kardiak outputu arttırır

Tablo 1. Kristaloid ve kolloid sıvıların karşılaştırılması.

Kristaloid Solüsyonlar	Kolloid Solüsyonlar
Avantajları <ul style="list-style-type: none">• Ucuzdur• İntravasküler-interstisyel kompartmana etkili• Koagülopati ve allerjik reaksiyon oluşturmaz• Periferden verilir	Avantajları <ul style="list-style-type: none">• Az volümde verilebilir• İntravasküler kompartmana etkili• Periferik ödem oluşturmaz
Dezavantajları <ul style="list-style-type: none">• Ekstravasküler sıvı volümünü artırır• İnterstisyel ödem yapabilir• Akciğer kompliansında azalmaya neden olabilir• Oksijenasyonda bozulma yapabilir• Metabolik asidoz oluşturabilir	Dezavantajları <ul style="list-style-type: none">• Volüm yükü oluşturabilir• Metabolize edilmeleri gerekir (organ disfonksiyonu)• Koagülasyonu bozabilir (antitrombotik etki)• Allerjen olabilir• Pahalıdır

Tablo 2. Vazopressör ve inotropların karşılaştırılması.

	Doz	Kalp hızı	Kontraktilite	Vazokonstrüksiyon
Noradrenalin	2-40 µgr/dk	+	++	++++
Dopamin	1-4 µgr/kg/dk 4-20 µgr/kg/dk	+	+	-
		++	+++	+++
Dobutamin	2-20 µgr/dk	++	++++	-

- OAB'ını arttırır
- Sistolik disfonksiyonda daha etkili
- Aritmojenik etki fazla
- Noradrenalin
 - Vazokonstrüksiyon
 - OAB artar
 - Kalp hızına ve stroke volüme etkisi daha az
 - Aritmojenik etki az

Kortikosteroid tedavi: Kortikosteroid yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedavi ile hemodinamik stabilite sağlanamadıysa günlük 200 mg hidrokortizon kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda kortikosteroid eklenmesinin prognoza etkisi tartışmalıdır, ancak şokun geri döndürülmesinde etkinliği gösterilmiştir^(10,11).

Hidrokortizon alması gereken septik şoktaki hastalar için ACTH stimülasyon testi yapılmasına gerek yoktur. Septik şok nedeniyle hidrokortizon kullanan hastada, vazopressör gereksinimi ortadan kalkmış ise hidrokortizon tedavisi azaltılır ve kesilir.

Şokun olmadığı sepsisin tedavisinde kortikosteroidler kullanılmamalıdır. Septik şok nedeniyle hidrokortizon verileceği zaman sürekli infüzyon olarak verilmelidir.

Sonuç

Ciddi sepsis ve septik şok resüsitasyonunda seçilecek başlangıç sıvı kristalloiddir. Norepinefrin ilk seçilecek vazopressördür. Yeterli sıvı ve vazopressör tedavisine rağmen hipotansiyon devam ediyorsa, tedaviye inotrop olarak dobutamin ve kortikosteroid olarak hidrokortizon eklenebilir.

KAYNAKLAR

1. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA et al. The

effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group, *N Engl J Med* 1997;336(13): 912-8.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199703273361303>

2. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine vs norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis, *Crit Care Med* 2012; 40(3):725-30.

<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823778ee>

3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al and Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012, *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637.

<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>

4. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Septicemia in U.S. Hospitals, 2009. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf> (Accessed on February 15, 2013).

5. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R.; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit, *N Engl J Med* 2004; 350(22):2247-56.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040232>

6. Guidet B, Martinet O, Boulain T et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6 % hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9 % NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study, *Crit Care* 2012;16(3):R94.

<http://dx.doi.org/10.1186/cc11358>

7. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al and CHEST Investigators. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care, *N Engl J Med* 2012;367(20): 1901-11.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209759>

8. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al and 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus

- Ringer's acetate in severe sepsis, *N Engl J Med* 2012;367(2):124-34.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1204242>
9. Reinhart K, Bloos F, Spies C. Vasoactive drug therapy in sepsis, "Sibbald WJ, Vincent JL (eds). *Clinical Trials for the treatment of sepsis*", p.207, Springer Verlag, Berlin (1995).
 10. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2009; 49(1):93-101.
<http://dx.doi.org/10.1086/599343>
 11. Sprung CL, Annane D, Keh D et al and CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock, *N Engl J Med* 2008;358(2):111-24.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071366>